Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Direktor: Prof.Dr.med. H. Röckl

Die Prüfung der Hautverträglichkeit von Phenothiazin- und Benzodiazepinabkömmlingen im Intracutantest

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte R i e s - K o h l e p p

aus Remscheid

Würzburg 1970

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Direktor: Prof.Dr.med. H. Röckl

Die Prüfung der Hautverträglichkeit von Phenothiazin- und Benzodiazepinabkömmlingen im Intracutantest

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte R i e s - K o h l e p p
aus Remscheid

Würzburg 1970

Referent: Privat-Dozent Dr. med. F. Schröpl

Korreferent: Professor Dr. med. H. Röckl

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	
Aufgabe des Intracutantests bei Prüfung der Hautverträglichkeit der Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate	1
B. Übersicht über die Chemie	2
die Pharmakologie	5
die Literatur	13
C. Eigene Untersuchungen	
1. Intracutantest am Meerschweinchen	
a. Material	20
b. Methodik	27
Herstellung von Stammlösungen	27
Herstellung von Verdünnungsreihen	29
Arbeitsweise am Meerschweinchen	30
Bewertung der Reaktionen	30
c. Tabellarische Übersicht über die Ergebnisse des Intracutantests am Meerschweinchen	32
2. An menschlicher Haut	
a. Material	80
b. Methodik	83
c. Bewertung	83
d. Tabellarische Übersicht über die Ergebnisse des Intracutantests auf menschlicher Haut	85
D. Besprechung der Ergebnisse	
1. Am Meerschweinchen	87
2. An menschlicher Haut	88
E. Zusammenfassung	89
F. Literaturverzeichnis	90
G. Lebenslauf	99

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0128

A. Einleitung

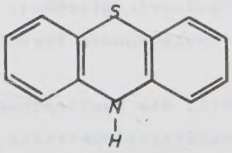
Aufgabe des Intracutantests bei Prüfungen der Hautverträglichkeit der Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate

Die starke Verbreitung und die ausgedehnte nicht immer kontrollierte Anwendung der Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate läßt es notwendig erscheinen, die Nebenwirkungen, die bei längerem Gebrauch in wechselnder Stärke in Erscheinung treten, zu erforschen und - wenn möglich - auszuschalten. Die unerwünschten Begleiterscheinungen und Komplikationen können nur vermieden werden, wenn neben der Diagnose "Arzneimittelallergie" auch die Möglichkeit einer Testung auf Verträglichkeit und Unverträglichkeit der einzelnen Pharmaka gegeben ist. Die Entscheidung, ob ein Testergebnis positiv oder negativ ist, kann aber nur getroffen werden, wenn man sowohl über die Hautverträglichkeit bei sensibilisierten als auch bei hautgesunden Personen genau unterrichtet ist.
Deshalb ist es Aufgabe dieser Arbeit, die Hautverträglichkeit der Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate, die zu einer Sensibilisierung führen können, mit Hilfe des Intracutantests am Hautgesunden zu prüfen, damit korrekte Aussagen bei Sensibilisierten gemacht werden können.

B. Übersicht über die Chemie

1. Phenothiazinderivate und strukturverwandte Neuroleptika

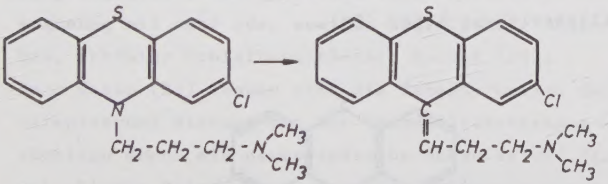
Den Phenothiazinderivaten liegt allen ein massiger trizyklischer Körper zugrunde, der in Stellung 9 ein Schwefelatom und in Stellung 10 ein Stickstoffatom besitzt: das Phenothiazin, das bereits im Jahre 1883 sythetisch dargestellt wurde.
Phenothiazin ist ein kristallines, in Wasser praktisch unlösliches, geschmackloses dunkelgrau-grünes Pulver mit einem Molekulargewicht von 129,27 und einem Schmelzpunkt von 180° - 185° C. Es dient zur Insektenbekämpfung und auch teilweise zur Bekämpfung von Wurmkrankheiten bei Mensch und Tier.
Die ersten Phenothiazinderivate wurden in den vierziger Jahren in Frankreich entwickelt.



Substitutionen kommen am Phenothiazin in Stellung 3, Stellung 10 und Stellung 2 vor. Eine Substitution in Position 3 ist jedoch nicht bei allen Phenothiazinderivaten vorhanden, und eine Substitution in Position 2 findet sich nur bei Dominal (Stickstoff). Substituenten in Position 3 sind hauptsächlich Cl-Atome, CF_3-, CN- und S-CH_3-Reste. Die Trifluormethyl-Gruppe (CF_3) wird z.B. im Körper weder abgespalten noch abgelagert. Vielmehr soll nach Angaben der Herstellerfirma (Psyquil - SQUIBB) eine Aktivitätssteigerung - vor allem in antiemetischer Richtung - sowie eine Vermin-

derung unerwünschter Nebenreaktionen durch die Einführung der CF_3-Gruppe erreicht werden. Die in Position 10 substituierte Seitenkette kommt in offener oder versteckter Form bei allen Substanzen wieder vor, und zwar bei der einen Gruppe als dimethylamino-propyl-Kette und bei der anderen Gruppe als piperazinyl-propyl- oder als piperazinyl-methyl-Kette.

Werden einzelne Atome am Ringsystem durch andere ersetzt, so ändern sich damit die biologischen Wirkungen nur unwesentlich oder gar nicht. Völlig verändert wird durch einen solchen "Atomrausch" aber die Benennung (29). Wird an einem Phenothiazinderivat das Stickstoff in Stellung 10 gegen ein Kohlenstoffatom ausgetauscht, so entsteht ein Thioxanthenderivat, das die gleiche pharmakologische Wirksamkeit hat, wie die meisten Phenothiazinderivate.



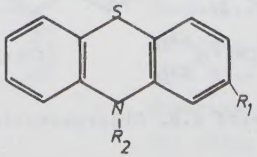
Auf diese Weise wird z.B. Chlorpromazin zu Chlorprothixen.

Der Prototyp der Phenothiazine ist das Chlorpromazin. In Deutschland wird Chlorpromazin unter dem Namen Megaphen hergestellt, in Frankreich als Largactil, in Schweden als Hibernal, in den USA als Thorazin, in Brasilien als Amplictil und in Argentinien unter der Bezeichnung Ampliactil. Chlorpromazin wurde 1951 in den

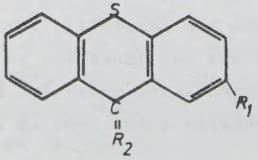
Laboratorien der Société Parisienne d'Expansion Chimique Spezia entdeckt und ein Jahr später in die Therapie eingeführt. Das Molekül trägt in Position 3 ein Cl-Atom und in Position 10 eine dimethyl-amino-propyl-Seitenkette.
Vom Chlorpromazin und vom Chlorphenothiazin ist außerdem gesichert, daß als Abbauprodukte stabile Sulfoxyde im Urin aufgefaßt werden können. Das Sulfoxyd des Chlorpromazins ist pharmakologisch 8 mal weniger wirksam als das Ausgangsprodukt (13).

2. Benzodiazepinderivate

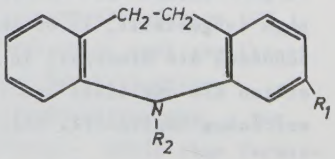
Das Schwefelatom in Stellung 9 der Phenothiazinderivate kann ebenfalls ausgetauscht werden und zwar durch 2 Kohlenstoffatome. Es entsteht so die Reihe der 10,11-Dihydro-5H-dibenzazepinderivate, die aber reine Tranquilizerwirkung haben (50).



Familie der Phenothiazine



Familie der Thioxanthene



Familie der Benzodiazepine

Übersicht über die Pharmakologie

1. Phenothiazinderivate

Phenothiazine gehören zu der Gruppe der Neuroleptika, die wiederum unter den Sammelbegriff der Psychopharmaka fallen.
Die Wirkung der Neuroleptika ist an das extrapyramidale System gebunden. Das gesamte psychisch-energetische Niveau wird erheblich vermindert, ohne daß - im Unterschied zur sedierend-hypnotischen Wirkung - die Helligkeit des Bewußtseins bei optimaler Dosierung beeinträchtigt wird, und ohne daß die Kritikfähigkeit gestört wird (21).
Niedrig dosierte Neuroleptika haben Tranquilizer-Wirkung, die im wesentlichen auf einer affektiven Entspannung mit mehr oder weniger begleitender Sedierung bzw. erhöhter Schlafbereitschaft beruht (21).
Nach Haase (21) lassen sich die Besonderheiten der neuroleptischen Wirkung von der Tranquilizerwirkung hauptsächlich durch die neuroleptische Schwelle und die neuroleptische Potenz abgrenzen. Die Dosierung eines Neuroleptikums, mit der man die neuroleptische Schwelle überschreitet, ist abhängig von seiner neuroleptischen Potenz, d.h. je geringer die Schwellendosis eines Neuroleptikums ist, um so größer ist seine neuroleptische Potenz. Der Indikator für die neuroleptische Schwelle ist das Auftreten einer zunächst nur in der Feinmotorik erkennbaren extrapyramidalen Hypokinese und einer Reduzierung des Psycho-energetischen Niveaus bei klarer Bewußtseinslage ohne Beeinflussung von Kritik- und Urteils-

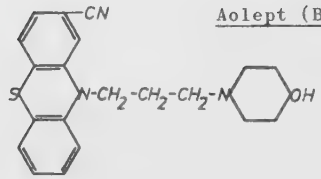
fähigkeit (52, 21). Man bedient sich zur Erkennung der neuroleptischen Schwelle des Handschrifttests (21). Eine geringgradige extrapyramidale Hemmung geht mit einer starken psychisch-neuroleptischen Wirkung parallel. Überdosierte Antiparkinsonmittel vermögen die feinmotorischen extrapyramidalen Symptome zu neutralisieren. Gleichzeitig kommt es auch zu einer Neutralisierung der psychisch-neuroleptischen Wirkung (53).
Indikationen unterhalb der neuroleptischen Schwelle sind gegeben bei Schmerzzuständen aller Art. Es wird eine Verringerung der affektiven Resonanz und Verminderung der Zuwendung zum Schmerz erzielt. Weitere Indikationen sind z.B. nervöse Schlaf- und Schlafrhythmusstörungen, nervöse Reizbarkeit, Erschöpfungszustände und gastrointestinale Störungen wie z.B. der nervöse Reizmagen (21).
Indikationen zur Dosierung über der neuroleptischen Schwelle sind besonders angezeigt bei endogenen Psychosen wie Schizophrenien und manisch-depressiven Zuständen sowie bei psychopathischen und psychomotorischen Erregungszuständen.

2. Benzodiazepinderivate

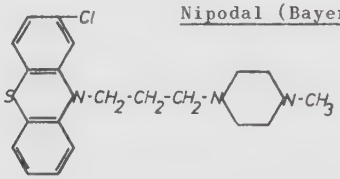
Benzodiazepinderivate sind Tranquilizer und gehören wie die Phenothiazinderivate zu der grossen Gruppe der Psychopharmaka. Die Tranquilizer haben in erster Linie eine entspannende und beruhigende Wirkung. Der Vorteil gegenüber Sedativa der Barbitursäure- und Bromreihe liegt bei den Tranquilizern in der dämpfenden Wirkung auf die Psyche, ohne gleichzeitig Müdigkeit hervorzurufen. Die erste Substanz der Benzodiazepinderivate war

das Chlordiazepoxyd (Librium). In ihrer pharmakologischen Wirkung ähnlich dem Librium sind die anderen Benzodiazepinderivate Valium, Mogadan und Adumbran. Eine Substitution in Stellung 5 zeigen alle Benzodiazepine und zwar ist dort bei Librium, Valium und Adumbran ein Cl-Atom substituiert, bei Mogadan eine Nitrogruppe.
Eine genaue Übersicht über die Strukturformeln der Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate gibt die folgende Tabelle.

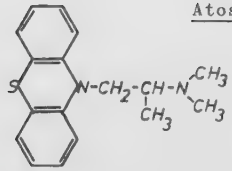
Tabelle I



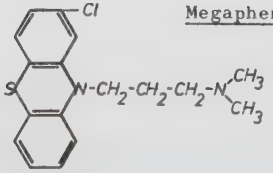
Aolept (Bayer)



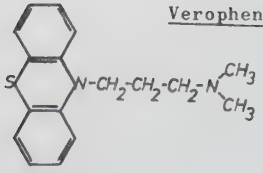
Nipodal (Bayer)



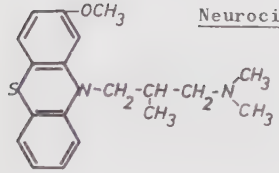
Atosil (Bayer)



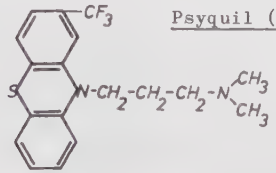
Megaphen (Bayer)



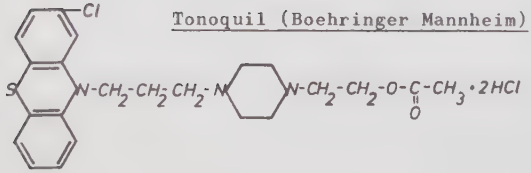
Verophen (Bayer)



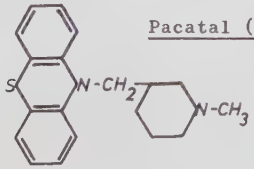
Neurocil (Bayer)



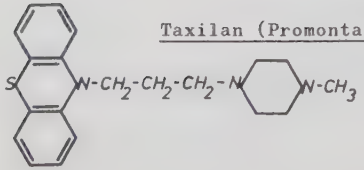
Psyquil (SQUIBB)



Tonoquil (Boehringer Mannheim)

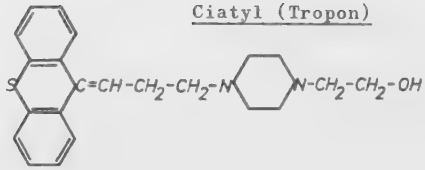


Pacatal (Promonta)

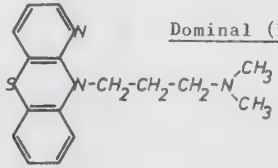


Taxilan (Promonta)

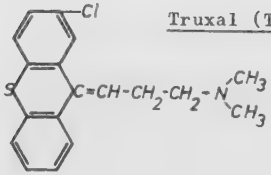
Ciatyl (Tropon)



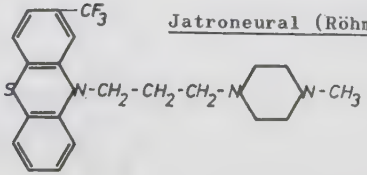
Dominal (Homburg)



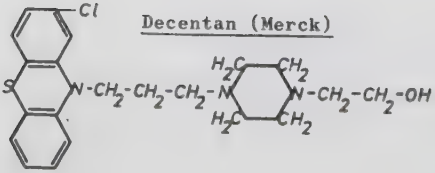
Truxal (Tropon)

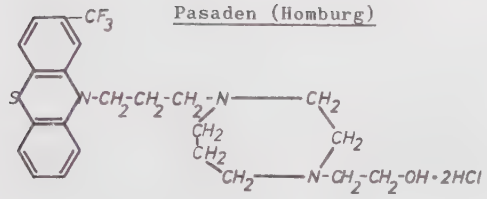


Jatroneural (Röhm & Haas)

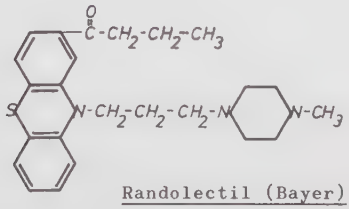


Decentan (Merck)

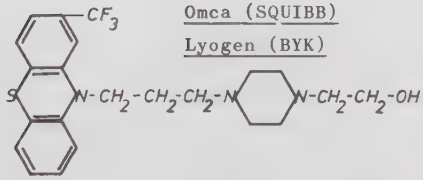




Pasaden (Homburg)

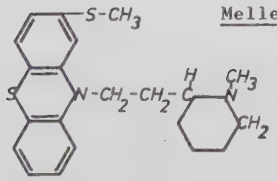


Randolectil (Bayer)

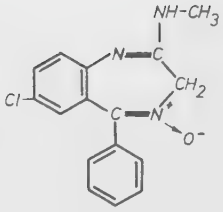


Omca (SQUIBB)

Lyogen (BYK)

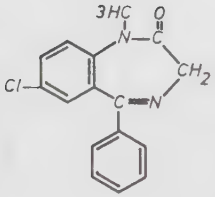


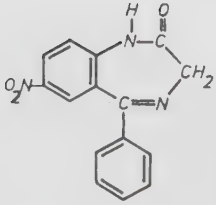
Melleril (Sandoz)



Librium (La Roche)

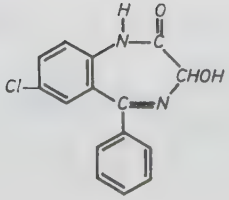
Valium (La Roche)





Mogadan (La Roche)

Adumbran (Thomae)



Übersicht über die Literatur

Die allergischen Reaktionen, hervorgerufen durch Tranquilizer und Neuroleptika insbesondere Chlorpromazin, werden vielfach in der Literatur beschrieben. Die Allergie manifestiert sich vor allem im Kontaktekzem, in der Photosensibilisierung und im Arzneimittelexanthem. Außerdem werden Blutbildveränderungen und Leberschäden beobachtet.

a. Kontaktekzem

Da das Kontaktekzem im Gegensatz zur Photosensibilisierung und dem Arzneimittelexanthem ausschliesslich durch die fortgesetzte direkte Berührung zwischen Haut und Noxe ausgelöst wird, gehören die Erkrankten meist den Heilberufen an (23). Die Sensibilisierung erfolgt z.B. beim Aufziehen von Spritzen, Injizieren von Lösungen oder Verteilen von Tabletten (45, 31, 44). Verglichen mit anderen Ursachen von Berufsdermatosen bei Heilberufen haben die Phenothiazine eine große Bedeutung. In französischen und kalifornischen Statstiken steht Chlorpromazin unter den Kontaktekzem auslösenden Noxen noch vor Penicillin und Streptomycin (10, 31). Normalerweise vergehen 6 - 10 Wochen von der Berührung mit der Noxe bis zum Ausbruch des Kontaktekzems (23, 28), das sich als außerordentlich polymorpf erweist. Es ist hauptsächlich an den Händen und den Unterarmen lokalisiert (23, 28, 45, 39). Dadurch, daß mit den Fingern, die mit der Noxe Kontakt hatten, auch das Gesicht berührt wird (1), sind vielfach auch die Augenlider befallen (3), denn wahrscheinlich bleibt

selbst nach dem Händewaschen ein "Reservoir" (1) des Chlorpromazins in den Interdigitalräumen zurück (1). Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Frauen häufiger betroffen werden als Männer (48). Lewis und Sawicky (32) fielen besonders der protrahierte Verlauf und die schwere therapeutische Beeinflussung des Kontaktekzems auf. Für das sensibilisierte Pflegepersonal können auf diese Weise schwere Folgen entstehen, denn im Krankheitsfall ist für diese Personen die Anwendung des Chlorpromazins unmöglich (32, 44). Wenn der weitere Kontakt mit der Noxe vermieden werden kann, heilen die Hauterscheinungen wieder vollständig ab (23, 28, 37). Deshalb werden Schutzmaßnahmen empfohlen (2), um den direkten Kontakt mit der Noxe zu vermeiden (46). Eine deutliche Minderung der Rezidivgefahr wird nach Pellerat, Rives und Bourgeois (38) durch das Tragen von Handschuhen und Schutzbrillen sowie häufiges Händewaschen nach Kontakt mit der Substanz erzielt.

Über Kontaktekzeme durch Chlorpromazin beim Krankenpflegepersonal berichtet ebenfalls Krajewski (28), der 7 Krankenschwestern einer psychiatrischen Station beobachtete, die gegen Megaphen allergisch reagierten. Es traten stark juckende morbilliforme bzw. scarlatiniforme Exantheme und teils diffuse teils follikulär betonte Dermatitiden auf beiden Handrücken und im Gesicht auf. Von den 7 erkrankten Krankenschwestern kamen bei 3 in der Eigenanamnese und bei einer in der Familienanamnese Hauterkrankungen vorwiegend allergischer Art vor. Dies bestätigt die These von Cordero, Molina und Vivot (49), daß es sich bei Chlorpromazin um ein echtes Allergen handelt und nicht um einen primären Reizstoff, auf den erst beim Hautkontakt ein

Produkt in der Haut gebildet wird, gegen den das Individuum allergisch reagiert (8). Die allergischen Eigenschaften des Chlorpromazins hängen nach Jung und Schwarz-Speck (27) mit der heterozyklischen Ringstruktur des Phenothiazins und dessen Chlorierung zusammen. Gruppenreaktionen innerhalb der chlorierten Phenothiazinabkömmlinge beschreiben auch Bahrs (3), Goodman und Cahn (20) sowie Schwarz und Kull (44).

Während im Falle des Kontaktexzems die einfache Berührung mit der schuldigen Substanz für die Auslösung der allergischen Erscheinungen genügt (23), bedarf es bei der Photosensibilisierung der Mitwirkung des Lichtes für die Auslösung eines jeden Exanthemschubs (25). Die durch Phenothiazinderivate hervorgerufenen Kontaktekzeme sind nach den experimentellen Untersuchungen von Wulf (48) auch lichtprovozierbar.

b. Photosensibilisierung

Neben Sulfonamiden und optischen Aufhellern ist auch das Chlorpromazin als Ursache von Photosensibilisierungen vielfach beschrieben worden. (25, 26). Sehr bald nach der Einführung des Chlorpromazins in die Psychiatrie fanden Pellerat und Rives (37) bei Kranken, die mit diesem Medikament behandelt wurden, Hautveränderungen im Sinne von Lichtüberempfindlichkeiten. Ihre Häufigkeit hing von der Möglichkeit der Sonneneinwirkung auf die Kranken ab. Die photosensibilisierende Fähigkeit des Chlorpromazins zeigte sich an dem Erscheinen von Erythem und Ödem an nicht bedeckten Körperteilen wie z.B. im Gesicht hauptsächlich perioculär, am Halsausschnitt, den Handrücken und an den Vorderarmen (43, 6, 37).
Vom Chlorpromazin und vom Chlorphenothiazin ist gesichert, daß als Abbauprodukte stabile Sulfoxyde im Urin aufgefaßt werden können (27, 41). Das Sulfoxyd des Chlorpromazins ist pharmakologisch ungefähr 8 x weniger wirksam als das Ausgangsprodukt. Experimentell konnten Cohen und Nash (13) mit solchen Sulfoxyden bei 19 Versuchspersonen nie eine Photoallergie erzeugen. Es muß also angenommen werden, daß die photoallergisierenden Eigenschaften des Chlorpromazins nicht durch diese Metaboliten bestimmt werden, sondern vielmehr durch die unter der U.V.-Bestrahlung entstehenden farbigen Umwandlungsprodukte (27, 9, 6). Es entstehen unter der Lichteinwirkung Dimerisationsprodukte, die infolge ihrer Unlöslichkeit am Entstehungsort, eben der Haut, liegenbleiben (25). Durch den daraus resultierenden steten Kontakt wird eine epicutane Sensibilisierung gefördert. Daraus erklärt sich auch der chronisch-rezidivierende Verlauf sol-

cher Photodermatosen mit weiteren Schüben nach alleiniger Belichtung (25).
Nach Cahn und Levy (7) scheinen vor allem Strahlen der Wellenlänge von 2968 A bis 3025 A auslösend zu wirken. Der auslösende Spektralbereich liegt demnach außerhalb der erythemwirksamen Linien des Hg-Spektrums.
Pellerat (51) berichtet über 115 Fälle, bei denen durch Chlorpromazin eine Photosensibilisierung ausgelöst worden war. Auf dem Höhepunkt der klinischen Erscheinungen, die sich in papuloery-thematösen und pruriginösen Effloreszenzen äußerten, waren Hautproben mit Chlorpromazin bei allen Patienten positiv. Später folgende Tests verliefen dagegen zum Teil negativ. Demnach kommt es bei erstmaliger Berührung mit Chlorpromazin häufig zu Sensibilisierungen, während wiederholter Kontakt in vielen Fällen eine Gewöhnung und kein Rezidiv hervorruft.
Über Fälle mit Photosensibilisierung durch Megaphen berichten ebenfalls Sberna (42), Burckhardt (6), Epstein und Brusting (17), Epstein und Rowe (18) und Sulzer, Schwarz-Schwarz (47).

c. Arzneimittelexanthem

Im Gegensatz zum Kontaktekzem und zur Photosensibilisierung tritt das Arzneimittelexanthem generalisiert unter einem außerordentlich polymorphen Bild auf. Die exanthematischen Reaktionen zeigen sich einmal mehr morbilliform oder scarlatiniform oder urticariell, papulös bis bullös (36). Außerdem können auch purpura- und miliaria-artige Erytheme seltener Quinckscbe Oedeme auftreten, die oft stark juckend sind (23, 33). Andererseits treten auch neben dem Exanthem Fieber, Schüttelfrost, Kollaps und gastro-intestinale Beschwerden auf (33, 35). Bei allen Fällen war nach Absetzen des Chlorpromazins eine sofortige Besserung zu verzeichnen. Nach erneuten Gaben war in vielen Fällen kein Rezidiv nachweisbar. Die Exantheme traten im allgemeinen erst bei Tagesdosen von 400 - 600 mg/die auf (16). Bei höheren Dosen von 500 - 3.000 mg/die werden anstelle von Exanthemen Pigmentierungen im Gesicht und an den Händen beschrieben, die teils bläulich-grau, teils gelbbraun sind. Histologisch finden sich Zellhaufen von Chromatophoren, die ein dem Melanin histochemisch gleiches gelbbraunes Pigment enthalten (22). Bei einem Krankengut von 462 Pat. stellte Mathalone (34) außer schiefergrauer Pigmentierung der Haut gleichzeitig Linsenveränderungen und Hornhautveränderungen fest, die sich in zentrale graue punktförmige Endotheltrübungen äußerten. Im Pupillargebiet und in der vorderen Kapsel sind feinförnelige meist gelbe Trübungen flächig manchmal sternförmig angeordnet. Der Verfasser fand keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Auftreten dieser Veränderungen. Trotz dieser Pigmenteinlagerungen kam es in kei-

nem Fall zu Sehstörungen.

Neben dem Kontaktekzem, der Photosensibilisierung und dem Arzneimittelexanthem sind auch Fälle mit Purpura ohne Thrombozythenabfall (12, 11) und Lebererkrankungen durch Störung im Kohlenhydratstoffwechsel beschrieben worden (15, 19, 24).
Bruschka (5) konnte statistisch sichern, daß es nach Gaben von 100 bis 400 mg Megaphen pro die zu einer Vermehrung der Eosinophilen, der Monozyten und der Gesamtleukozyten kommt. Die Gipfelwerte werden im Durchschnitt in der 2. - 3. Behandlungswoche erreicht. Die gesamten Veränderungen bilden sich in der Folgezeit trotz unveränderter Medikation wieder zurück.

C. Eigene Untersuchungen

1. Intracutantest am Meerschweinchen

a. Material

Die Präparate, die auf der folgenden Tabelle mit ihrer Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln aufgeführt sind, standen in den handelsüblichen Formen sowie in Reinsubstanz zur Verfügung.
Die Löslichkeitsangaben entsprechen denen der Herstellerfirmen.

Tabelle II a

Löslichkeitsangaben der Phenothiazinderivate in verschiedenen Lösungsmitteln, bezogen auf die Reinsubstanzen.

Aolept: Propericiazin (Bayer)

Gelbes kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: 109° - 114° C

Löslichkeit:
Leicht löslich in Methanol
und Chloroform.
Löslich in Äthanol und Azeton.
Wenig löslich in Äther.
Unlöslich in Wasser

Atosil: Promethazin (Bayer)

Weißes kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: Über 200° C

Löslichkeit:
Löslich in Wasser, Chloroform
und Äthanol.
Unlöslich in Äther.

Ciatyl: Chlorperphenthixen (Tropon)

Weißes kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: 247° - 250° C
Molgewicht: 473,9

Löslichkeit:
Sehr gut löslich in Wasser.

Decentan: Perphenazin (Merck)

Weißes kristallines,
geruchloses Pulver,

Löslichkeit:
1) Base: Löslich in Äthanol, Äther
und in organischen und an-
organischen Säuren.
2) Salzsauer: Löslich in Wasser

Dominal: Prothipendyl (Homburg)

Kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: 108° - 112° C

Löslichkeit:
Leicht löslich in Wasser und Methanol.
Unlöslich in Äther.

Jatroneural: Trifluoperazin (Röhm und Haas)

Weißes kristallines Pulver.

Löslichkeit:
Gut löslich in Wasser.

Megaphen: Chlorpromazin (Bayer)

Feines leicht granuliertes Pulver, weiß, bitter im Geschmack und fast geruchlos.
Schmelzpunkt: 194° - 197° C

Löslichkeit:
Leicht löslich in Wasser, Chloroform, Äthanol und Methanol.
Unlöslich in Äther und Benzol.

Melleril: Thioridazin (Sandoz)

Liegt als Hydrochlorid vor.

Löslichkeit:
Bis zu 20 % löslich in Wasser.
Erhöhte Löslichkeit in schwach saurem Milieu.

Neurocil: Levomepromazin (Bayer)

Weißes kristallines geruchloses, nicht hygroskopisches Pulver.
Schmelzpunkt: 124° - 128° C

Löslichkeit:
Leicht löslich in Chloroform.
Wenig löslich in Äthanol.
Unlöslich in Wasser.

Nipodal: Prochlorperazin (Bayer)

Weißes kristallines Pulver

Löslichkeit:
Gut löslich in Wasser.

Omca: Fluphenazin (SQUIBB)
Lyogen: Fluphenazin (BYK - Gulden)

Löslichkeit:
Leicht löslich in Wasser.
1:10 löslich.

Pacatal: Mepazin (Promonta)

Weißes nicht hygroskopisches Pulver, das sich an Licht und Luft langsam leicht rötlich färbt.

Löslichkeit:
Sehr gut löslich in warmem Wasser.
Gut löslich in Äthanol.
Schwer löslich in Äther.
Unlöslich in Chloroform

Pasaden: Homofenazin (Homburg)

Weißes kristallines Pulver

Löslichkeit:
Gut löslich in Wasser und Methanol.
Unlöslich in Äther.

Psyquil: Trifluopromazin (SQUIBB)

Löslichkeit:
Sehr gut löslich in Wasser.

Randolectil: Butyrylperazin (Bayer)

Gelbes Öl, das im Retortenkolben bei 195° - 210° C siedet.
Tabletten liegen als Dimaleinat vor.
Ampullen liegen als Diphosphat vor.

Randolectil Tabletten - Dimaleinat

Gelbes kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: 195° C

Löslichkeit:
Wenig löslich in Methanol.
Schwer löslich in Wasser.
Unlöslich in Äther und
Chloroform.

Randolectil Ampullen - Diphosphat

Gelbes kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: 162° C

Löslichkeit:
Wenig löslich in Wasser.
Schwer löslich in Methanol.
Unlöslich in Äther und
Chloroform.

Truxal: Chlorprothixen (Tropon)
Taractan: Chlorprothixen (La Roche)

Wirksam nur in der trans-Form

Löslichkeit:
Löslich in Äthanol.
Unlöslich in Äther.
1 g in 10 ml Chloroform.
1 % löslich in Wasser

Taxilan: Perazin (Promonta)

Weißes kristallines Pulver,
das sich am Licht rötlich
bis grau verfärbt.
Schmelzpunkt: 55° - 57° C

Löslichkeit:
Leicht löslich in Äther und Äthanol

Tonoquil (Boehringer Mannheim)
Vesitan (Boehringer Mannheim)

Kombination von Thioprobazat und Chlorphencyclan

1) Thioprobazat 2HCL

Löslichkeit:
Sehr leicht löslich in Wasser.
Schwer löslich in Äthanol und Chloroform.
Unlöslich in Äther.

2) Chlorphencyclan

Löslichkeit:
Leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol

Verophen: Promazin (Bayer)

Fast weißes kristallines Pulver,
Schmelzpunkt: 155° - 158° C

Löslichkeit:
Löslich in Wasser und warmem Alkohol.
Unlöslich in Äther.

Mit Ausnahme der Suppositorien liegt Verophen als Phosphat vor.

Tabelle II b

Löslichkeitsangaben der Benzodiazepinderivate in verschiedenen Lösungsmitteln, bezogen auf die Reinsubstanzen.

Adumbran:	Oxazepam (Thomae) Gelblich-weißliches Pulver Löslichkeit: Schwach löslich in Äthanol und Chloroform. Unlöslich in Wasser.
Librium:	Chlordiazepoxyd (La Roche) Weißliches Pulver Löslichkeit: Mindestens 1 g in 10 ml Wasser löslich.
Mogadan:	Nitrazepam (La Roche) Löslichkeit: Gering löslich in Wasser.
Valium:	Diazepam (La Roche) Löslichkeit: Mindestens 1 g in 10 ml Azeton löslich.

Die Präparate wurden getestet in:

Reinsubstanz
Ampullen = Reinsubstanz + Lösungsmittel
Tabletten = Reinsubstanz + Tablettenträger
Dragees = Reinsubstanz + Drageeträger ohne Drageemantel

Als Lösungs- und Verdünnungsmittel diente in allen Fällen physiologische Kochsalzlösung.
Die Präparate konnten - wenn leicht wasserlöslich - ohne Schwierigkeiten gespritzt werden. Anders war es bei den schwer wasserlöslichen bzw. wasserunlöslichen Substanzen, die als Suspension schlecht zu injizieren waren. Die Versuchsergebnisse sind in diesen Fällen vergleichsweise zu schwach.

b. Methodik

1. Herstellung der Stammlösung

Zunächst wurde von allen Präparaten eine Stammlösung hergestellt.

aa. Reinsubstanz

Die Reinsubstanzmenge richtete sich nach der entsprechenden Tablette bzw. dem entsprechenden Dragee. Als Stammlösung galt Reinsubstanz pro 1 ml physiol. Kochsalzlösung.

bb. Tabletten und Dragees

Von den Tabletten und Dragees wurden die jeweils kleinsten Originaleinheiten verwendet. Als Stammlösung galt eine Tablette bzw. ein Dragee/1 ml physiol. Kochsalzlösung.

Stammlösung der Phenothiazinderivate:

Aolept	(Drag)	10	mg/ml
Atosil	(Drag)	25	mg/ml
Ciatyl	(Tabl)	25	mg/ml
Decentan	(Drag)	4	mg/ml
Dominal	(Tabl)	80	mg/ml
Jatroneural	(Drag)	2	mg/ml
Megaphen	(Tabl)	25	mg/ml
Melleril	(Drag)	25	mg/ml
Neurocil	(Tabl)	25	mg/ml
Nipodal	(Tabl)	10	mg/ml
Omca	(Drag)	1	mg/ml
Pacatal	(Tabl)	50	mg/ml
Pasaden	(Tabl)	3	mg/ml
Psyquil	(Drag)	20	mg/ml
Randolectil	(Tabl)	2,5	mg/ml
Taractan	(Drag)	5	mg/ml
Taxilan	(Drag)	25	mg/ml
Tonoquil:	(Drag)		
Thioprobazat		6	mg • 2 HCl/ml
Chlorphencyclan		6	mg • 2 HCl/ml
Verophen	(Drag)	25	mg/ml

Stammlösung der Benzodiazepinderivate:

Adumbran	(Tabl)	10	mg/ml
Librium	(Drag)	5	mg/ml
Mogadan	(Tabl)	5	mg/ml
Valium	(Tabl)	2	mg/ml

Vor Herstellung der Stammlösung wurde bei den Dragees der Drageemantel mit physiol. Kochsalzlösung abgewaschen. Danach wurden die Dragees - ebenso wie die Tabletten - in einem Mörser fein zermahlen.

cc. Ampulleninhalt

Folgende Konzentrationen der Originalampullen galten als Stammlösungen:

Atosil	50 mg/2ml
Ciatyl	25 mg/1ml
Decentan	5 mg/1ml
Dominal	40 mg/2ml
Jatroneural	2 mg/1ml
Megaphen	25 mg/5ml
Neurocil	25 mg/1ml
Pacatal	50 mg/2ml
Psyquil	10 mg/1ml
Verophen	20 mg/2ml
Randolectil	10 mg/2ml
Taractan	30 mg/2ml
Taxilan	50 mg/2ml
Valium	10 mg/2ml
Vesitan:	
Thioprobazat	60 mg • 2 HCl/10ml
Chlorphencyclan	90 mg

2. Herstellung von Verdünnungsreihen

Aus der Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe unter weiterer Verwendung von physiol. Kochsalzlösung hergestellt. Das Verdünnungsverhältnis war 1:2, 10^{-1}, 10^{-2} und 10^{-3}; beispielsweise:
Verdünnungsreihe von Megaphen (Tablette)

1	=	25 mg/ 1ml
1:2	=	25 mg/ 2ml
10^{-1}	=	25 mg/ 10ml
10^{-2}	=	25 mg/ 100ml
10^{-3}	=	25 mg/1000ml

3. Arbeitsweise am Meerschweinchen

Aus einem Stamm hervorgegangene männliche Albino-Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 350 - 400 g wurden für die Versuchsreihen verwendet. Nachdem den Tieren die Haare auf beiden Rumpfseiten entfernt worden waren, wurden parallel dem Verlauf der Rippen 5 Markierungslinien in ca. 2 cm Abstand gesetzt. Danach konnten jeweils zwei Medikamente entsprechend ihren Verdünnungsreihen oberhalb und unterhalb der Markierungslinie injiziert werden. An jedem Tier wurden somit 4 Medikamente in fallender Konzentration von cranial nach caudal getestet. Die Versuchsreihe wurde an 4 weiteren Tieren wiederholt.
Es bildeten sich deutlich erhabene Quaddeln von ca. 2 - 3 mm Durchmesser.
Bei jedem 5. Tier wurde zur Kontrolle physiol. Kochsalzlösung intracutan injiziert. In keinem Fall zeigte sich eine 24^{h}-Reaktion.

4. Bewertung der Reaktionen

Entsprechend dem Lokalbefund wurden die Bewertungen 4 - Ø aufgestellt. Es bedeutet:

Bewertung 4: Nekrosebildung

Bewertung 3: Zentral-anaemische Reaktion mit Infiltrat

Bewertung 2: Tastbares Infiltrat im Sinne einer Papel

Bewertung 1: Deutliche Rötung

Bewertung $\pm$: Erythem im Bereich der Einstichstelle

Bewertung Ø: Keinerlei Reaktionen

Zwischenbewertungen 1-2 oder 2-1 bedeuten eine Zu- oder Abnahme des Lokalbefundes.
Eine erste Ablesung erfolgte 24^h post injektionem, eine zweite 48^h und eine dritte 72^h post injektionem.

Die im Anschluß folgende Tabelle zeigt ausführlich die jeweiligen Raktionen.

Tabelle III Ergebnisse des Intracutantests am Meerschweinchen

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
111	Atosil	4	3-4	2	1	±
	Omca	4	2	1	±	Ø
	Psyquil	4	4	3-4	2	1
	Truxal	3	2	1	Ø	Ø
112	Atosil	4	4	1	±	±
	Omca	4	2	2	±	Ø
	Psyquil	4	4	3-4	2	1
	Truxal	2	2	1	±	Ø
113	Atosil	4	4	3-4	2	1
	Omca	4	3	1	±	±
	Psyquil	4	4	3-4	±	Ø
	Truxal	2	2	Ø	Ø	Ø
114	Atosil	4	4	2	1	±
	Omca	4	4	2	±	Ø
	Psyquil	3	3-4	3-4	1	±
	Truxal	3	2	Ø	Ø	Ø
115	Atosil	4	3	2	2	±
	Omca	4	3	Ø	Ø	Ø
	Psyquil	4	4	Ø	Ø	Ø
	Truxal	4	2	Ø	Ø	Ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
111	Atosil	4	4	2	2	±
	Omca	4	3	1	±	ø
	Psyquil	4	4	3-4	±	ø
	Truxal	4	2	ø	ø	ø
112	Atosil	4	4	2	1	±
	Omca	4	3	2	±	ø
	Psyquil	4	4	4	3	2
	Truxal	4	4	1	1	±
113	Atosil	4	4	3	2	1
	Omca	4	3	2	1	±
	Psyquil	4	4	3-4	1	ø
	Truxal	4	3	1	ø	ø
114	Atosil	4	4	3	2	±
	Omca	4	4	1	±	ø
	Psyquil	4	4	4	±	±
	Truxal	4	4	ø	ø	ø
115	Atosil	4	4	3	2	1
	Omca	4	4	1	1	±
	Psyquil	4	4	4	1	1
	Truxal	4	3	1	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
111	Atosil	3-4	3-4	1	ø	ø
	Omca	2	2	1	±	ø
	Psyquil	2	1	1	±	±
	Truxal	4	3-4	3-4	ø	ø
112	Atosil	3	3	1	ø	ø
	Omca	2	2	1	ø	ø
	Psyquil	1	1	1	ø	ø
	Truxal	4	4	ø	ø	ø
113	Atosil	3	4	2	2	ø
	Omca	2	ø	ø	ø	ø
	Psyquil	1	1	1	ø	ø
	Truxal	3	3	ø	ø	ø
114	Atosil	4	3	2	2	ø
	Omca	2	2	1	ø	ø
	Psyquil	1	1	1	ø	ø
	Truxal	4	4	ø	ø	ø
115	Atosil	4	4	1	ø	ø
	Omca	4	4	ø	ø	ø
	Psyquil	1	1	1	ø	ø
	Truxal	4	2	ø	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
201	Randolectil	2	1	ø	ø	ø
	Aolept	3	ø	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	3	ø	ø
	Thioprobazat	3-4	3-4	ø	ø	ø
202	Randolectil	1	1	1	ø	ø
	Aolept	2	ø	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	3-4	3	3-4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	ø	ø
203	Randolectil	2-3	1	±	ø	ø
	Aolept	3-4	3-4	3-4	2	ø
	Chlorphencyclan	4	4	4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	1	ø
204	Randolectil	2	2	1-2	±	±
	Aolept	2	±	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	3	ø	ø
	Thioprobazat	3-4	3-4	2	ø	ø
205	Randolectil	3-4	3	2-1	1	±
	Aolept	2	2	1	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	3-4	3	2
	Thioprobazat	3-4	3-4	3	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
201	Randolectil					
	Aolept			tot		
	Chlorphencyclan					
	Thioprobazat					
202	Randolectil	3	2	1	ø	ø
	Aolept	3	ø	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	ø	ø
203	Randolectil	3-4	2	±	ø	ø
	Aolept	4	3-4	3-4	3	ø
	Chlorphencyclan	4	4	4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	ø	ø
204	Randolectil	2	2	±	ø	ø
	Aolept	4	ø	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	3	ø	ø
	Thioprobazat	3-4	3-4	3	ø	ø
205	Randolectil	3-4	3	±	±	ø
	Aolept	3-4	1	1	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	3	1	ø
	Thioprobazat	4	4	3	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
201	Randolectil					
	Aolept			tot		
	Chlorphencyclan					
	Thioprobazat					
202	Randolectil	2	1	ø	ø	ø
	Aolept	1	ø	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3	ø	ø
203	Randolectil	3	2	±	ø	ø
	Aolept	4	4	3	1	ø
	Chlorphencyclan	4	4	4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	ø	ø
204	Randolectil	2	1	±	ø	ø
	Aolept	2	±	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	3	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	ø	ø
205	Randolectil	3	2	1	ø	ø
	Aolept	1	±	ø	ø	ø
	Chlorphencyclan	4	4	4	ø	ø
	Thioprobazat	4	4	3-4	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
215	Melleril	3-4	3	3	1	±
	Ciatyl	3	3	2	1	ø
	Pacatal	2	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3-4	ø	ø
216	Melleril	3	3	2-3	1	ø
	Ciatyl	3	3	2	ø	ø
	Pacatal	2-3	2	1	±	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
217	Melleril	3	2-3	1	ø	ø
	Ciatyl	3-4	3-4	2	ø	ø
	Pacatal	3	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	3-4	3	ø	ø
218	Melleril	3	3	2-3	1	ø
	Ciatyl	3-4	3-4	1	±	ø
	Pacatal	3-2	3-2	2	±	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
219	Melleril	3	3	1	ø	ø
	Ciatyl	3-4	3-4	2	ø	ø
	Pacatal	2	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
215	Melleril	3-4	3-4	3	ø	ø
	Ciatyl	3-4	3-4	2	ø	ø
	Pacatal	3-4	3-4	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4	4	ø	ø
216	Melleril	3	3	2-3	ø	ø
	Ciatyl	4	4	2	ø	ø
	Pacatal	2-3	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
217	Melleril	3-4	3	1	ø	ø
	Ciatyl	4	4	3	ø	ø
	Pacatal	2	2	2	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
218	Melleril	3-4	3	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	3	ø	ø
	Pacatal	2	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3-4	ø	ø
219	Melleril	3	3	1	ø	ø
	Ciatyl	4	4	2	ø	ø
	Pacatal	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
215	Melleril	3	3	3	ø	ø
	Ciatyl	3	3	1	ø	ø
	Pacatal	3	3	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4	4	ø	ø
216	Melleril	3	3	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	1	ø	ø
	Pacatal	2-3	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	2	ø	ø
217	Melleril	3-4	3-4	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	1	ø	ø
	Pacatal	2	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
218	Melleril	3	3	1	ø	ø
	Ciatyl	4	4	1	ø	ø
	Pacatal	2	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
219	Melleril	3	3	ø	ø	ø
	Ciatyl	4	4	1	ø	ø
	Pacatal	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
206	Decentan	1	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Pasaden	2-3	2	1	±	ø
	Verophen	4	4	2	1	ø
207	Decentan	1	1	±	ø	ø
	Jatroneural	3	3	1	ø	ø
	Pasaden	3-4	2	1	ø	ø
	Verophen	3-4	3-4	±	ø	ø
208	Decentan	1	±	±	ø	ø
	Jatroneural	4	3	ø	ø	ø
	Pasaden	3	3	±	ø	ø
	Verophen	4	3	2	1	ø
209	Decentan	1	1	1	ø	ø
	Jatroneural	3-4	3-4	ø	ø	ø
	Pasaden	3	2	1	ø	ø
	Verophen	4	4	1	ø	ø
210	Decentan	1	1	ø	ø	ø
	Jatroneural	3-4	1	ø	ø	ø
	Pasaden	3	2	1	ø	ø
	Verophen	3-4	3-4	ø	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
206	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	2	ø	ø	ø
	Pasaden	2-3	2	±	±	ø
	Verophen	3-4	3-4	2	ø	ø
207	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	3	ø	ø	ø
	Pasaden	3-4	2	1	±	ø
	Verophen	3-4	3-4	1	±	ø
208	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3-4	3	ø	ø	ø
	Pasaden	3	2-3	ø	ø	ø
	Verophen	3-4	3	1	ø	ø
209	Decentan	1	±	ø	ø	ø
	Jatroneural	3-4	3	ø	ø	ø
	Pasaden	3	2	ø	ø	ø
	Verophen	4	4	1	ø	ø
210	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3-4	1	ø	ø	ø
	Pasaden	3	2	1	ø	ø
	Verophen	3	3	1	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
206	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Pasaden	2	1	ø	ø	ø
	Verophen	3	3	ø	ø	ø
207	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	3	ø	ø	ø
	Pasaden	3	1	ø	ø	ø
	Verophen	3-4	3-4	ø	ø	ø
208	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3-4	1	ø	ø	ø
	Pasaden	3	3-2	ø	ø	ø
	Verophen	3-4	3	ø	ø	ø
209	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	±	ø	ø	ø
	Pasaden	3	±	ø	ø	ø
	Verophen	3	3	2	ø	ø
210	Decentan	ø	ø	ø	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Pasaden	2-3	1	ø	ø	ø
	Verophen	3	3	±	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Nipodal	2	3	2	1	ø
	Neurocil	4	4	2	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	1	ø
	Dominal	4	4	2	1	ø
146	Nipodal	3-4	3-4	2	1	ø
	Neurocil	4	4	ø	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	ø	ø
	Dominal	4	4	3	ø	ø
147	Nipodal	3-4	3	2	ø	ø
	Neurocil	3-4	3	3	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	ø	ø
	Dominal	4	4	3	2	1
148	Nipodal	3-4	3	2	1	ø
	Neurocil	3-4	3-4	3	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	1	ø
	Dominal	4	4	3	ø	ø
149	Nipodal	3-4	3-4	2-3	1	ø
	Neurocil	4	3-4	3	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	1	1
	Dominal	4	4	1	1	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Nipodal	2	3	2	ø	ø
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	1	ø
	Dominal	4	4	2	ø	ø
146	Nipodal	3-4	3-4	2	ø	ø
	Neurocil	4	4	ø	ø	ø
	Adumbran	4	4	3	1	ø
	Dominal	4	4	3	ø	ø
147	Nipodal	3-4	3	2	1	ø
	Neurocil	4	3-4	2	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	ø	ø
	Dominal	4	4	3	1	ø
148	Nipodal	3-4	3	2	1	ø
	Neurocil	4	3-4	2	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	ø	ø
	Dominal	4	4	3	ø	ø
149	Nipodal	3-4	3-4	2-3	1	ø
	Neurocil	4	3-4	2	ø	ø
	Adumbran	4	4	4	1	ø
	Dominal	4	4	ø	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Nipodal	4	3	1	Ø	Ø
	Neurocil	4	4	3	Ø	Ø
	Adumbran	4	4	4	1	Ø
	Dominal	4	4	2	Ø	Ø
146	Nipodal	3-4	3-4	2	1	Ø
	Neurocil	4	4	Ø	Ø	Ø
	Adumbran	4	4	1	1	Ø
	Dominal	4	4	3	1	Ø
147	Nipodal	3-4	4	1	±	Ø
	Neurocil	4	1	1	Ø	Ø
	Adumbran	4	4	3	Ø	Ø
	Dominal	4	4	1	1	Ø
148	Nipodal	3-4	3-4	1	Ø	Ø
	Neurocil	4	3	2	Ø	Ø
	Adumbran	4	4	4	Ø	Ø
	Dominal	4	4	3	Ø	Ø
149	Nipodal	3-4	3-4	2	Ø	Ø
	Neurocil	4	4	2	Ø	Ø
	Adumbran	4	4	1	1	Ø
	Dominal	4	4	Ø	Ø	Ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
168	Valium 2	3	3	2-3	±	ø
	Librium	3	3	2	1	±
	Megaphen	3-4	3-4	1	ø	ø
	Mogadan	2	2	1	ø	ø
169	Valium 2	3	2	1	±	ø
	Librium	3	3	2	ø	ø
	Megaphen	4	4	1	±	ø
	Mogadan	3	2	1	±	ø
170	Valium 2	ø	2	ø	ø	ø
	Librium	3	3	3	1	ø
	Megaphen	4	4	1	±	ø
	Mogadan	3-4	3	1	ø	ø
175	Valium 2	2	2	1	±	ø
	Librium	3	3	2	1	ø
	Megaphen	3-4	3-4	3	1	ø
	Mogadan	2	2	1	ø	ø
150	Valium 2	ø	2	ø	ø	ø
	Librium	3	3	3	±	ø
	Megaphen	4	4	3-4	2	±
	Mogadan	3	2-3	1	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
168	Valium 2	2	ø	ø	ø	ø
	Librium	3	3	2	±	±
	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Mogadan	2	2	±	ø	ø
169	Valium 2	ø	ø	ø	ø	ø
	Librium	3	3	ø	ø	ø
	Megaphen	4	4	2	±	ø
	Mogadan	2	2	±	ø	ø
170	Valium 2	ø	2	±	ø	ø
	Librium	3	3	2	ø	ø
	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Mogadan	3	2-3	±	ø	ø
175	Valium	2	1	ø	ø	ø
	Librium	3	3	2	±	ø
	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Mogadan	2	2	1	ø	ø
150	Valium 2	1	1	1	ø	ø
	Librium	3	2	1	ø	ø
	Megaphen	4	3-4	3-4	2	±
	Mogadan	3-2	2	ø	ø	ø

aa. Reinsubstanz der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
168	Valium 2	2	ø	ø	ø	ø
	Librium	3	3	2	±	±
	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Mogadan	2	1	ø	ø	ø
169	Valium 2	ø	ø	1	ø	ø
	Librium	3	3	ø	ø	ø
	Megaphen	4	4	2	ø	ø
	Mogadan	2	2	ø	ø	ø
170	Valium 2	ø	2	±	ø	ø
	Librium	3	3	2	±	ø
	Megaphen	4	4	2	1	ø
	Mogadan	2-3	1-2	ø	ø	ø
175	Valium 2	2	1	ø	ø	ø
	Librium	3	3	1	ø	ø
	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Mogadan	2	1	ø	ø	ø
150	Valium 2	1	1	1	ø	ø
	Librium	3	2	1	ø	ø
	Megaphen	4	3-4	3	2	ø
	Mogadan	2	2	ø	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
131	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Atosil	4	4	4	±	ø
	Neurocil	4	4	3	3	ø
	Taractan	4	4	3	±	ø
132	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Atosil	3	4	3	±	ø
	Neurocil	4	3	3	1	ø
	Taractan	4	4	3	ø	ø
133	Megaphen	4	3	3	1	ø
	Atosil	3	4	3	1	ø
	Neurocil	3	4	4	ø	ø
	Taractan	3	3	3	ø	ø
134	Megaphen	2	3	3	ø	ø
	Atosil	3	4	4	1	1
	Neurocil	4	4	3	1	ø
	Taractan	4	4	3	1	ø
135	Megaphen	3-4	3-4	3	2	ø
	Atosil	3	4	4	2	1
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Taractan	4	3	2	±	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
131	Megaphen	4	4	3	1	ø
	Atosil	3	3	3	1	ø
	Neurocil	4	4	3	2	ø
	Taractan	4	4	1	±	ø
132	Megaphen	4	4	3	ø	ø
	Atosil	3	4	3	±	ø
	Neurocil	4	4	3	2	ø
	Taractan	3	4	3	ø	ø
133	Megaphen	4	3	3	±	ø
	Atosil	3	3	2	1	ø
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Taractan	3	3	3	ø	ø
134	Megaphen	?	3	3	ø	ø
	Atosil	3	4	3	2	ø
	Neurocil	4	4	3	1	ø
	Taractan	4	3	3	2	±
135	Megaphen	3-4	4	2	1	ø
	Atosil	3	4	3	2	±
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Taractan	3	3	2	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
131	Megaphen	3	3	3	1	ø
	Atosil	3	3	3	±	ø
	Neurocil	3-4	3-4	3	ø	ø
	Taractan	4	3	1	±	ø
132	Megaphen	4	3	3	±	ø
	Atosil	3	3	3	±	ø
	Neurocil	4	3-4	3	ø	ø
	Taractan	3	3-4	2	ø	ø
133	Megaphen	4	3	3	ø	ø
	Atosil	3	3	2	ø	ø
	Neurocil	4	3	3	ø	ø
	Taractan	3	3	3	ø	ø
134	Megaphen	?	3	3	ø	ø
	Atosil	3	3	3	1	ø
	Neurocil	3-4	3-4	3	ø	ø
	Taractan	4	3	2	±	ø
135	Megaphen	3	3	2	±	ø
	Atosil	3	3	2	2	ø
	Neurocil	4	3	2	ø	ø
	Taractan	3	3	2	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Verophen	4	3	3	ø	ø
	Dominal	3	3	1	ø	ø
	Valium	3	3	1	ø	ø
	Pacatal	3-4	3-4	±	ø	ø
146	Verophen	3-4	3-4	2-3	1	ø
	Dominal	3	3	±	ø	ø
	Valium	3-4	3	1	±	ø
	Pacatal	4	1	±	ø	ø
147	Verophen	3-4	3-4	1	ø	ø
	Dominal	3	3	1	±	ø
	Valium	3-4	3	±	ø	ø
	Pacatal	3-4	3	±	ø	ø
148	Verophen	3-4	3	2	1	±
	Dominal	3	4	1	±	ø
	Valium	4	4	1	1	±
	Pacatal	4	3	1	ø	ø
149	Verophen	3-4	3-4	3	±	ø
	Dominal	3-4	3-4	±	±	ø
	Valium	3	3	1	ø	ø
	Pacatal	4	4	1	1	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Verophen	3-4	3	3	1	ø
	Dominal	3	3	1	1	±
	Valium	3	3	1	ø	ø
	Pacatal	3	3	±	ø	ø
146	Verophen	3	3	3	2	±
	Dominal	3	3	±	ø	ø
	Valium	3-4	2-3	ø	ø	ø
	Pacatal	4	3	2	ø	ø
147	Verophen	3-4	3-4	ø	ø	ø
	Dominal	3	3	±	ø	ø
	Valium	3-4	3	ø	ø	ø
	Pacatal	3-4	3-4	±	ø	ø
148	Verophen	3-4	3	2	±	ø
	Dominal	3	4	ø	ø	ø
	Valium	4	3-4	±	ø	ø
	Pacatal	4	3-4	±	ø	ø
149	Verophen	3	3-4	3	±	ø
	Dominal	3-4	3-4	±	±	ø
	Valium	3	3	ø	ø	ø
	Pacatal	4	4	1	1	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Verophen	3-4	3	3	Ø	Ø
	Dominal	3	3	2	±	Ø
	Valium	3	3	±	±	Ø
	Pacatal	3	3	±	±	Ø
146	Verophen	3-4	3	2	1	Ø
	Dominal	3	3	±	Ø	Ø
	Valium	2	2	1	±	Ø
	Pacatal	4	2	1	Ø	Ø
147	Verophen	3-4	3-4	2	±	Ø
	Dominal	3	3	1	Ø	Ø
	Valium	4	2-3	Ø	Ø	Ø
	Pacatal	3-4	3-4	Ø	Ø	Ø
148	Verophen	3	3-4	3	Ø	Ø
	Dominal	3	4	1	1	Ø
	Valium	4	4	1	1	Ø
	Pacatal	4	4	1	Ø	Ø
149	Verophen	4	4	3-4	±	Ø
	Dominal	4	4	2	Ø	Ø
	Valium	3	3	3	Ø	Ø
	Pacatal	4	4	2	Ø	Ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
168	Psyquil	3-4	3	2	±	ø
	Randolectil	4	3	3	1	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	3-2	3-2	1	ø	ø
169	Psyquil	3	3	3	±	ø
	Randolectil	4	4	3	1	ø
	Vesitan	2	1	ø	ø	ø
	Decentan	2-3	2-3	ø	ø	ø
170	Psyquil	3-4	3	2	±	ø
	Randolectil	4	4	3	1	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	3-4	3-4	2	1	ø
175	Psyquil	3-4	3-4	2	1	ø
	Randolectil	4	4	3	2	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	3	3	1	ø	ø
150	Psyquil	3	3	1	±	ø
	Randolectil	4	4	3	1	ø
	Vesitan	1	1	ø	ø	ø
	Decentan	2-3	2	1	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48h

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
168	Psyquil	3-4	3	1	ø	ø
	Randolectil	4	3-4	3	ø	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	1	ø	ø
169	Psyquil	3-4	3	2	+	ø
	Randolectil	4	4	3	1	ø
	Vesitan	2	1	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	ø	ø	ø
170	Psyquil	3-4	3-4	3	1	ø
	Randolectil	4	4	3	1	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	1	ø	ø
175	Psyquil	3	3	1	ø	ø
	Randolectil	4	4	2	2	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	ø	ø	ø
150	Psyquil	3-4	3-4	1	ø	ø
	Randolectil	4	4	3	ø	ø
	Vesitan	1	+	ø	ø	ø
	Decentan	3	2	ø	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72h

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
168	Psyquil	3-4	3-2	±	ø	ø
	Randolectil	4	4	4	ø	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	1	ø	ø
169	Psyquil	3-4	2	1-2	±	ø
	Randolectil	4	4	3	2	1
	Vesitan	1	1	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	ø	ø	ø
170	Psyquil	3-4	3-4	3	1	ø
	Randolectil	4	4	3	1	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	2	1	ø	ø
175	Psyquil	3	3	1	ø	ø
	Randolectil	4	4	1	ø	ø
	Vesitan	ø	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	1	ø	ø	ø
150	Psyquil	3-4	3-4	1	ø	ø
	Randolectil	4	4	3	ø	ø
	Vesitan	1	ø	ø	ø	ø
	Decentan	2	1	ø	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
91	Ciatyl	3	3	2	ø	ø
	Jatroneural	3	1	1	ø	ø
	Taxilan	4	3	3	1	ø
92	Ciatyl	3	2	2	ø	ø
	Jatroneural	4	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
93	Ciatyl	3	2	2	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Taxilan	4	3	2	ø	ø
94	Ciatyl	3	3-2	2	ø	ø
	Jatroneural	3	2	ø	ø	ø
	Taxilan	4	3	3	1	ø
95	Ciatyl	3	2	2	ø	ø
	Jatroneural	2	2	ø	ø	ø
	Taxilan	4	2	2	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
91	Ciatyl	3	3	3	ø	ø
	Jatroneural	3	1	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
92	Ciatyl	3	3	2	ø	ø
	Jatroneural	4	2	ø	ø	ø
	Taxilan	4	3	3	ø	ø
93	Ciatyl	3	2	1	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4-3	3	ø	ø
94	Ciatyl	3	3	3	ø	ø
	Jatroneural	3	2	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4	3	ø	ø
95	Ciatyl	3	2	1	ø	ø
	Jatroneural	2	2	1	ø	ø
	Taxilan	4	3	3-2	ø	ø

bb. Ampulleninhalt der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
91	Ciatyl	3	3	3	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4-3	3	ø	ø
92	Ciatyl	3	3	1	ø	ø
	Jatroneural	3	1	ø	ø	ø
	Taxilan	4	3	3	ø	ø
93	Ciatyl	3	2	1	ø	ø
	Jatroneural	3	ø	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4-3	3-2	ø	ø
94	Ciatyl	3	3	2	ø	ø
	Jatroneural	3	1	ø	ø	ø
	Taxilan	4	4	2	ø	ø
95	Ciatyl	3	2	ø	ø	ø
	Jatroneural	2	2	ø	ø	ø
	Taxilan	4	3	2	ø	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^h

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
121	Dominal	4	4	2	2	±
	Valium 2	3	3	2	1	ø
	Adumbran	3	2	2	1	1
	Randolectil	3	3	2	ø	ø
122	Dominal	4	4	3	1	±
	Valium 2	3	3	2	±	±
	Adumbran	3	2	2	±	ø
	Randolectil	3-4	3-2	1	ø	ø
123	Dominal	4	4	3	2	1
	Valium 2	3	2	1	±	±
	Adumbran	3	2	2	±	±
	Randolectil	3-4	3-4	1	ø	ø
124	Dominal	4	4	3-2	±	ø
	Valium 2	3	3	1	1	ø
	Adumbran	3	3	2	2	ø
	Randolectil	2	2	ø	ø	ø
125	Dominal	4	4	1	ø	ø
	Valium 2	3	2	2	±	1
	Adumbran	1	1	1	ø	ø
	Randolectil	3-4	3-4	ø	ø	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
121	Dominal	4	4	1	ø	ø
	Valium 2	2	2	2	ø	ø
	Adumbran	2	2	2	±	±
	Randolectil	2	2	ø	ø	ø
122	Dominal	3-4	3-4	3	ø	ø
	Valium 2	2	2	2	ø	ø
	Adumbran	2	2	1	ø	ø
	Randolectil	3-4	3	ø	ø	ø
123	Dominal	4	4	2	2	ø
	Valium 2	2	2	1	ø	ø
	Adumbran	2	1	1	1	ø
	Randolectil	3	3	ø	ø	ø
124	Dominal	4	4	2	2	ø
	Valium 2	2	2	1	ø	ø
	Adumbran	2	1	1	1	ø
	Randolectil	2	1	ø	ø	ø
125	Dominal	4	3	1	ø	ø
	Valium 2	2	2	ø	ø	ø
	Adumbran	2	1	ø	ø	ø
	Randolectil	3-4	3	ø	ø	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
121	Dominal	4	4	1	ø	ø
	Valium 2	2	2	2	ø	ø
	Adumbran	2	1	ø	ø	ø
	Randolectil	2	2	ø	ø	ø
122	Dominal	4	3-4	2	ø	ø
	Valium 2	2	2	2	1	ø
	Adumbran	3	3	2	1	ø
	Randolectil	3	3	ø	ø	ø
123	Dominal	4	4	2	1	ø
	Valium 2	2	2	2	±	ø
	Adumbran	2	2	1	±	ø
	Randolectil	3	3	ø	ø	ø
124	Dominal	4	4	2	2	ø
	Valium 2	3	2	2	ø	ø
	Adumbran	3	3	3	1	ø
	Randolectil	2	1	ø	ø	ø
125	Dominal	4	4	2	1	ø
	Valium 2	3	2	2	1	ø
	Adumbran	2	1	1	ø	ø
	Randolectil	3-4	ø	ø	ø	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Pasaden	3	3	3	ø	ø
	Ciatyl	4	4	4	ø	ø
	Pacatal	2-3	2-3	2-3	1	1
	Nipodal	3	2	2	1	ø
146	Pasaden	3-4	3	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	2	1	ø
	Pacatal	3	2	2	1	ø
	Nipodal	2	2	2	1	ø
147	Pasaden	3-4	3	2	ø	ø
	Ciatyl	4	3	2	ø	ø
	Pacatal	3	3	2	ø	ø
	Nipodal	ø	1	1	ø	ø
148	Pasaden	3-4	3	2	ø	ø
	Ciatyl	4	3	2	ø	ø
	Pacatal	3	3	3	1	±
	Nipodal	2	2	1	1	ø
149	Pasaden	3-4	3-4	3-4	2	ø
	Ciatyl	4	4	4	2	ø
	Pacatal	2	2	2	1	ø
	Nipodal	2	2	2	1	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Pasaden	3	3	1	ø	ø
	Ciatyl	4	4	3	ø	ø
	Pacatal	2-3	2-3	2	1	1
	Nipodal	3	2	1	ø	ø
146	Pasaden	3-4	3-4	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	1	ø	ø
	Pacatal	2-3	2	2	1	ø
	Nipodal	2	1-2	1-2	ø	ø
147	Pasaden	3	3	ø	ø	ø
	Ciatyl	4	3	1	ø	ø
	Pacatal	3	2-3	1-2	ø	ø
	Nipodal	ø	1	1	ø	ø
148	Pasaden	3-4	2	2	ø	ø
	Ciatyl	4	3	1	ø	ø
	Pacatal	3	3	2-3	1	ø
	Nipodal	2	1	1	ø	ø
149	Pasaden	3-4	3-4	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	4	ø	ø
	Pacatal	2	2	2	±	ø
	Nipodal	3-4	3-4	2-3	1	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72h

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
145	Pasaden	4	3	ø	ø	ø
	Ciatyl	4	4	4	ø	ø
	Pacatal	2-3	2	2	1	±
	Nipodal	2	1	1	ø	ø
146	Pasaden	3-4	3-4	1	ø	ø
	Ciatyl	4	4	ø	ø	ø
	Pacatal	2	2	2	1	ø
	Nipodal	1	1	1	ø	ø
147	Pasaden	3	3	ø	ø	ø
	Ciatyl	4	3	1	ø	ø
	Pacatal	3	3	ø	ø	ø
	Nipodal	1	ø	ø	ø	ø
148	Pasaden	3-4	2	2	ø	ø
	Ciatyl	4	3	1	ø	ø
	Pacatal	3	3	1	ø	ø
	Nipodal	1	ø	ø	ø	ø
149	Pasaden	3-4	3-4	2	ø	ø
	Ciatyl	4	4	1	ø	ø
	Pacatal	2	2	2	ø	ø
	Nipodal	3	3	2	ø	ø

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
306	Mogadan	2-3	2-3	2	2	1
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Megaphen	4	4	3	ø	ø
307	Mogadan	2-3	2-3	2	1	ø
	Neurocil	4	4	3-2	ø	ø
	Megaphen	4	3	3	ø	ø
308	Mogadan	2-3	2	2	1	ø
	Neurocil	4	3	3	ø	ø
	Megaphen	4	4	3	1	ø
309	Mogadan	-	-	Tier tot	-	-
	Neurocil	-	-	Tier tot	-	-
	Megaphen	-	-	Tier tot	-	-

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
306	Mogadan	2	2	2	±	ø
	Neurocil	4	4	2	ø	ø
	Megaphen	4	4	3	ø	ø
307	Mogadan	2	2	1	±	ø
	Neurocil	4	3	3	ø	ø
	Megaphen	4	3	2	ø	ø
308	Mogadan	2	2	2	ø	ø
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Megaphen	4	3	2	ø	ø
309	Mogadan	-	-	Tier tot	-	-
	Neurocil	-	-	Tier tot	-	-
	Megaphen	-	-	Tier tot	-	-

cc. Tablettenlösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
306	Mogadan	2-3	2	2	±	±
	Neurocil	4	3	2	ø	ø
	Megaphen	3	3	3	ø	ø
307	Mogadan	2	1	1	ø	ø
	Neurocil	4	3	3	ø	ø
	Megaphen	4	3	2	ø	ø
308	Mogadan	±	±	±	ø	ø
	Neurocil	4	4	3	ø	ø
	Megaphen	3	2	2	ø	ø
309	Mogadan	-	-	Tier tot	-	-
	Neurocil	-	-	Tier tot	-	-
	Megaphen	-	-	Tier tot	-	-

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
301	Atosil	4	3-4	2-3	2	ø
	Psyquil	2	2	±	ø	ø
	Omca	2	2	1	±	ø
	Melleril	1	1	ø	ø	ø
302	Atosil	3-4	3-4	1	ø	ø
	Psyquil	2	2	ø	ø	ø
	Omca	2	2	ø	ø	ø
	Melleril	1	±	ø	ø	ø
303	Atosil	4	4	2	ø	ø
	Psyquil	2	1	ø	ø	ø
	Omca	2	2	1	ø	ø
	Melleril	1	1	ø	ø	ø
304	Atosil	3-4	3	2	ø	ø
	Psyquil	1	1	ø	ø	ø
	Omca	2	2	1	ø	ø
	Melleril	2	2	2	ø	ø
305	Atosil	4	4	1	±	ø
	Psyquil	ø	ø	ø	ø	ø
	Omca	2	2	2	ø	ø
	Melleril	2	2	2	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
301	Atosil	3-4	3-4	2	1	ø
	Psyquil	2	2	±	ø	ø
	Omca	2	2	ø	ø	ø
	Melleril	1	1	ø	ø	ø
302	Atosil	3-4	3	1	ø	ø
	Psyquil	2	2	ø	ø	ø
	Omca	2	2	ø	ø	ø
	Melleril	2	1	ø	ø	ø
303	Atosil	4	3	3	1	ø
	Psyquil	2	2	1	ø	ø
	Omca	2	1	±	ø	ø
	Melleril	2	ø	ø	ø	ø
304	Atosil	3-4	3	1	ø	ø
	Psyquil	1	1	ø	ø	ø
	Omca	2	2	ø	ø	ø
	Melleril	2	2	2	ø	ø
305	Atosil	3	3	1	ø	ø
	Psyquil	2	2	ø	ø	ø
	Omca	2	2	±	ø	ø
	Melleril	2	2	ø	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
301	Atosil	3-4	3-4	2	1	ø
	Psyquil	2	2	±	ø	ø
	Omca	2	2	ø	ø	ø
	Melleril	1	1	ø	ø	ø
302	Atosil	3	3	1	ø	ø
	Psyquil	ø	ø	ø	ø	ø
	Omca	2	1	ø	ø	ø
	Melleril	3	3	3	ø	ø
303	Atosil	3-4	3	1	ø	ø
	Psyquil	ø	ø	ø	ø	ø
	Omca	1	1	ø	ø	ø
	Melleril	4	4	ø	ø	ø
304	Atosil	3-4	3	1	ø	ø
	Psyquil	1	ø	ø	ø	ø
	Omca	1	1	ø	ø	ø
	Melleril	3-4	3	ø	ø	ø
305	Atosil	3	2	1	ø	ø
	Psyquil	1	ø	ø	ø	ø
	Omca	1	1	ø	ø	ø
	Melleril	3-4	3	2	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
306	Taractan	2	2	1	1	ø
	Aolept	3-4	3	1	ø	ø
	Verophen	3	3	1	±	ø
	Decentan	4	4	2	1	ø
307	Taractan	1	1	ø	ø	ø
	Aolept	3	2	2	1	±
	Verophen	1	1	1	ø	ø
	Decentan	3	3	2	1	ø
308	Taractan	1	1	±	ø	ø
	Aolept	2	2	2	1	±
	Verophen	3	3	1	ø	ø
	Decentan	3-4	3-4	1	1	ø
309	Taractan	-	-	Tier tot	-	-
	Aolept	-	-	Tier tot	-	-
	Verophen	-	-	Tier tot	-	-
	Decentan	3	3	2	1	ø
310	Taractan	1	1	1	1	±
	Aolept	3	2	2	ø	ø
	Verophen	3	1	ø	ø	ø
	Decentan	3	3	ø	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen
(= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
306	Taractan	1	±	ø	ø	ø
	Aolept	2-3	2-3	2	1	ø
	Verophen	3-4	3	1	ø	ø
	Decentan	4	3	ø	ø	ø
307	Taractan	1	±	ø	ø	ø
	Aolept	3	2	2	1	ø
	Verophen	2	2	ø	ø	ø
	Decentan	3	3	1	ø	ø
308	Taractan	1	1	±	ø	ø
	Aolept	2	2	1	±	ø
	Verophen	3	3	1	ø	ø
	Decentan	3	3	1	ø	ø
309	Taractan	-	-	Tier tot	-	-
	Aolept	-	-	Tier tot	-	-
	Verophen	-	-	Tier tot	-	-
	Decentan	3	2	ø	ø	ø
31o	Taractan	2	2	1	ø	ø
	Aolept	2	1	1	ø	ø
	Verophen	3	2	1	ø	ø
	Decentan	3	3	ø	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
306	Taractan	ø	ø	ø	ø	ø
	Aolept	2	2	1	ø	ø
	Verophen	2	2	ø	ø	ø
	Decentan	4	3-2	ø	ø	ø
307	Taractan	ø	ø	ø	ø	ø
	Aolept	3	2	2	ø	ø
	Verophen	1	ø	ø	ø	ø
	Decentan	3	3	1	ø	ø
308	Taractan	1	1	ø	ø	ø
	Aolept	2	2	ø	ø	ø
	Verophen	3	2	ø	ø	ø
	Decentan	3	3	ø	ø	ø
309	Taractan	-	-	Tier tot	-	-
	Aolept	-	-	Tier tot	-	-
	Verophen	-	-	Tier tot	-	-
	Decentan	3	2	ø	ø	ø
310	Taractan	ø	ø	ø	ø	ø
	Aolept	2	1	ø	ø	ø
	Verophen	3	2	ø	ø	ø
	Decentan	2	1	ø	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 24^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
311	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	2	±
	Librium	3	2	1	ø	ø
312	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	2	ø
	Librium	3	2	ø	ø	ø
313	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	1	ø
	Librium	3	3	ø	ø	ø
314	Jatroneural	1	1	1	1	ø
	Taxilan	3-4	3-4	2	1	ø
	Librium	3	3	2	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3}

Befund nach 48^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
311	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	2	±
	Librium	3	2	ø	ø	ø
312	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	2-3	2	ø
	Librium	3	2	1	ø	ø
313	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	1	ø
	Librium	3	2-3	1	ø	ø
314	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	2	1	ø
	Librium	3	3	2	ø	ø

dd. Drageelösung der Medikamente in Verdünnungsreihen (= Stammlösung bis Verdünnung 10^{-3})

Befund nach 72^{h}

Tier Nr.:		1	1:2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
311	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	2	ø
	Librium	3	2	ø	ø	ø
312	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	1	ø
	Librium	3	2-1	1	ø	ø
313	Jatroneural	1	1	1	ø	ø
	Taxilan	3	3	3	ø	ø
	Librium	3	2-3	ø	ø	ø
314	Jatroneural	1	ø	ø	ø	ø
	Taxilan	1	1	1	ø	ø
	Librium	3	2-3	1	ø	ø

2. Intracutantest auf menschlicher Haut

a. Material

Als Material galten die im Meerschweinchenversuch aufgeführten Medikamente. Das Verdünnungsmittel war - wie beim Tierversuch - physiol. Kochsalzlösung. Um unspezifische Reaktionen auf menschlicher Haut zu vermeiden, wurden die Präparate nur in den Konzentrationen getestet, die beim Meerschweinchen keine Reaktionen mehr hervorriefen.

Die folgende Tabelle gibt die Konzentration an, die auf Meerschweinchenhaut keine Reaktion mehr verursachte (Durchschnittswerte nach 48^{h}).

Tabelle IV

Reinsubstanzen (Phenothiazinderivate)

Atosil	25	mg/1000 ml	=	10^{-3}
Aolept	10	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Ciatyl	25	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Decentan	4	mg/ 10 ml	=	10^{-1}
Dominal	80	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Jatroneural	2	mg/ 10 ml	=	10^{-1}
Megaphen	25	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Melleril	25	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Neurocil	25	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Nipodal	10	mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Omca	1	mg/1000 ml	=	10^{-3}

Pacatal	50 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Pasaden	3 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Psyquil	20 mg/1000 ml	=	10^{-3}
Randolectil	2,5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Taxilan	25 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Truxal	5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Tonoquil:			
Thioprobazat	6 mg		
Chlorphencyclan	6 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Verophen	25 mg/ 100 ml	=	10^{-2}

Ampullen

Atosil	50 mg/2 x 1000 ml	=	10^{-3}
Ciatyl	25 mg/1 x 100 ml	=	10^{-2}
Decentan	5 mg/1 x 10 ml	=	10^{-1}
Dominal	40 mg/2 x 100 ml	=	10^{-2}
Jatroneural	2 mg/1 x 10 ml	=	10^{-1}
Megaphen	25 mg/5 x 100 ml	=	10^{-2}
Neurocil	25 mg/1 x 1000 ml	=	10^{-3}
Pacatal	50 mg/2 x 100 ml	=	10^{-2}
Psyquil	10 mg/1 x 100 ml	=	10^{-2}
Randolectil	10 mg/2 x 1000 ml	=	10^{-3}
Taractan	30 mg/2 x 100 ml	=	10^{-2}
Taxilan	50 mg/2 x 100 ml	=	10^{-2}
Verophen	20 mg/2 x 1000 ml	=	10^{-3}
Vesitan:			
Thioprobazat	60 mg		
Chlorphencyclan	90 mg/10 x 2 ml	=	1 : 2

Tabletten

Ciatyl	25 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Dominal	80 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Nipodal	10 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Pacatal	50 mg/1000 ml	=	10^{-3}
Pasaden	3 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Randolectil	2,5 mg/ 10 ml	=	10^{-1}

Dragees

Aolept	10 mg/1000 ml	=	10^{-3}
Atosil	25 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Decentan	4 mg/ 10 ml	=	10^{-1}
Jatroneural	2 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Melleril	25 mg/ 10 ml	=	10^{-1}
Omca	1 mg/ 10 ml	=	10^{-1}
Psyquil	20 mg/ 10 ml	=	10^{-1}
Taractan	5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Taxilan	25 mg/1000 ml	=	10^{-3}
Verophen	25 mg/ 100 ml	=	10^{-2}

Reinsubstanzen (Benzodiazepinderivate)

Adumbran	10 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Librium	5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Mogadan	5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Valium	2 mg/ 10 ml	=	10^{-1}

Ampullen

Valium	10 mg/2 x 100 ml	=	10^{-2}

Tabletten

Adumbran	10 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Mogadan	5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}
Valium	2 mg/ 100 ml	=	10^{-2}

Dragees

Librium	5 mg/ 100 ml	=	10^{-2}

Obwohl einige Präparate in höheren Konzentrationen als 10^{-2} sicher keine Reaktionen mehr hervorriefen, wurden zur Vereinfachung der nachfolgenden Tests nur die Konzentrationen 10^{-2} und 10^{-3} verwendet.

b. Methodik

Die mit physiol. Kochsalzlösung verdünnten Präparate wurden 8 Männern und 8 Frauen an den Unterarmen intracutan injiziert. Die Injektionsstellen wurden nach 20 Minuten, einer Stunde und nach 24 Stunden angesehen und bewertet.

c. Bewertung

Die Bewertung erfolgte nach den gleichen Richtlinien wie im Tierversuch.
In allen Fällen waren die Reaktionsquaddeln nach 20 Minuten verschwunden. Bei einigen Versuchspersonen war lediglich eine deutliche Rötung oder ein leichtes Erythem im Bereich der Einstichstelle sichtbar. Nach einer Stunde konnten die Reaktionen nicht mehr sicher beurteilt werden. Eine 24^{h}-Reaktion war bei keiner Versuchsperson zu ermitteln.
Da keine wesentliche Differenz in der Beurteilung der Reaktionen bei den Versuchspersonen bestand, konnte in der folgenden Tabelle auf die Einzelbewertung verzichtet werden. Die Tabelle gibt die Durchschnittswerte an. Die Befunde entsprechen den Ergebnissen 20 Minuten nach der Injektion.

Bei der intracutanen Testreihe an menschlicher Haut wurde keine Reinsubstanz der Präparate verwendet, sondern nur die in Apotheken erhältlichen Handelsformen.
Außerdem wurden Kontrollinjektionen mit physiol. Kochsalzlösung durchgeführt.

Tabelle V

Ergebnisse des Intracutantests auf menschlicher Haut

aa. Ampulleninhalt

Befund nach 20 Minuten	10^{-2}	10^{-3}
Atosil	1	1
Ciatyl	1	±
Decentan	±	±
Dominal	1	1
Jatroneural	±	±
Megaphen	1	1
Neurocil	1	1
Pacatal	1	±
Psyquil	1	1
Randolectil	±	±
Taractan	1	1
Taxilan	1	1
Valium	±	±
Verophen	1	1
Vesitan	±	±

bb. Tabletteninhalt

Befund nach 20 Minuten	10^{-2}	10^{-3}
Adumbran	±	±
Ciatyl	1	±
Dominal	1	±
Mogadan	1	1
Nipodal	±	±
Pacatal	1	±
Pasaden	1	±
Randolectil	±	±
Valium	±	±
Megaphen	1	1
Neurocil	1	1

cc. Drageeinhalt

Befund nach 20 Minuten	10^{-2}	10^{-3}
Aolept	±	±
Atosil	1	1
Decentan	±	±
Jatroneural	1	1
Melleril	1	±
Omca	1	±
Psyquil	1	±
Taractan	1	1
Taxilan	±	±
Tonoquil	±	±
Librium	±	±
Verophen	1	1

Physiol. Kochsalzlösung zeigte keine Hautreaktionen.

D. Besprechung der Untersuchungsergebnisse des Intracutantests

1. Am Meerschweinchen

Die beiden Gruppen der Psychopharmaka, die Phenothiazin- und die Benzodiazepinderivate, die intracutan zu testen waren, zeigten keine einheitlichen Reaktionen. Während die Phenothiazinderivate in ihren Stammlösungen und in Verdünnung 1:2 meistens Nekrosen hervorriefen, kam es bei den Benzodiazepinderivaten mit Ausnahme von Adumbran höchstens zu einer zentral-anaemischen Reaktion (Librium), sonst nur zu einer Papelbildung.
Im Gegensatz zu den Benzodiazepinderivaten zeigten die Phenothiazinderivate schon etwa 20 Minuten nach der Injektion eine deutliche Rötung mit zentral-anaemischem Randsaum.
Bei allen Präparaten waren Rückbildungstendenzen spätestens nach 72^h zu beobachten. Nach einigen Tagen waren sämtliche Hauterscheinungen ohne Komplikationen abgeheilt.
Im wesentlichen waren die Reaktionen von Reinsubstanz, Ampulleninhalt und Tabletten gleichwertig. Nur bei den Dragees war ein schwächeres Ergebnis zu beobachten. Die Abweichquote war oft erheblich, z.B. bei Psyquil um zwei Reaktionsstufen. Wahrscheinlich liegt die Ursache hierfür in der Spritztechnik, da die Dragees als Suspension überaus schwer zu injizieren waren.
Eine Ausnahme bei der Beurteilung machte Vesitan, ein Kombinationspräparat aus Chlorphencyclan und Thioprobazat. Während die beiden Komponenten stark positiv mit

Nekrosebildung reagierten, waren die Resultate der Kombination äußerst schwach. Von fünf Versuchstieren zeigten nur zwei Reaktionen; das eine im 24^h-Wert bei der Stammlösung eine Papelbildung, die aber schon nach weiteren 24^h in eine deutliche Rötung überging, das andere zeigte bei der Stammlösung und in der Verdünnung 1:2 nur eine deutliche Rötung nach 24^h.
In der Verdünnungsreihe 10^{-2} und 10^{-3} ist die Hautverträglichkeit bei allen Präparaten einwandfrei. Bei einigen Medikamenten zeigte sich zwar im 24^h-Wert in der Verdünnung 10^{-2} ein Erythem im Bereich der Einstichstelle, aber 24^h später war die Haut in allen Fällen erscheinungsfrei.

2. Auf menschlicher Haut

Die Prüfung der Präparate auf menschlicher Haut erfolgte in den Konzentrationen 10^{-2} und 10^{-3}. Hier zeigte sich, daß die Versuchspersonen bei den einzelnen Präparaten durchaus gleich reagierten.
Die Ergebnisse der Ampullen-Inhalte entsprachen - anders als bei den Meerschweinchen - im wesentlichen den Ergebnissen der Drageeaufschwemmungen und der Tablettenlösungen. Bei den Drageeaufschwemmungen in den Konzentrationen 10^{-2} und 10^{-3} sind also genügende Mengen in Lösung, die ähnliche Hautreaktionen hervorrufen, wie die entsprechenden Tabletten- und Ampullenkonzentrationen.

Für unbekannte Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate ist nach den Testerfahrungen mit bekannten Präparaten der Medikamentengruppe empfehlenswert, diese nur in Verdünnung 10^{-2} und 10^{-3} zu testen, um unspezifische Reaktionen zu vermeiden.

E. Zusammenfassung

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Hautverträglichkeit der Phenothiazin- und der Benzodiazepinderivate, die zu Nebenwirkungen in Form von allergischen Reaktionen führen können, mittels des Intracutantests am Hautgesunden zu prüfen, um später korrekte Aussagen bei sensibilisierten Menschen mit Hilfe des Intracutantests machen zu können.
Nach einem Überblick über die Chemie und Pharmakologie der Phenothiazin- und Benzodiazepinderivate wurde an Hand von Literaturbeispielen auf die verschiedenen Möglichkeiten der Sensibilisierung und ihrer Erscheinungsformen hingewiesen.
In eigenen Untersuchungen wurden dann die Psychopharmaka zunächst auf Meerschweinchenhaut intracutan injiziert. Die Präparate wurden als Stammlösung und verdünnt mit physiol. Kochsalzlösung in den Konzentrationen 1:2, 10^{-1}, 10^{-2} und 10^{-3} getestet. Bei den Stammlösungen und in der Verdünnung 1:2 bildeten sich meist Hautnekrosen. Die Präparate in der Konzentration 10^{-1} zeigten in vielen Fällen tastbare Infiltrate oder eine deutliche Rötung.
Um spezifische Hautreaktionen zu vermeiden, wurden auf menschlicher Haut nur Medikamente in den Konzentrationen 10^{-2} und 10^{-3} intracutan injiziert. Bei den nichtsensibilisierten Testpersonen kam es in keinem Fall zu starken Hautreaktionen. Eine Stunde nach der Injektion waren bei allen Personen weder Infiltrate noch Rötungen nachweisbar.

Herrn Professor Dr. med. H. R ö c k l danke ich für die Übernahme des Korreferates und die mir in seiner Klinik gebotene Arbeitsmöglichkeit.

Herrn Oberarzt, Priv.Doz.Dr.med. F. S c h r ö p l möchte ich für die Überlassung des Themas sowie die wertvollen Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Den pharmazeutischen Firmen, die mir durch Überlassung von Informationsmaterial und wissenschaftlichen Prospekten sowie Präparaten und Reinsubstanzen wertvolle Hilfe leisteten, sei verbindlichster Dank gesagt:

Bayer: Aolept, Atosil, Megaphen, Neurocil, Nipodal, Randolectil, Verophen

Boehringer, Mannheim: Tonoquil, Vesitan

BYK - Gulden: Lyogen

Homburg: Dominal, Pasaden

Merck: Decentan

Promonta: Pacatal, Paxilan

La Roche: Taractan, Librium, Mogadan, Valium

Röhm & Haas: Jatroneural

Sandoz: Melleril

SQUIBB: Omca, Psyquil

Thomae: Adumbran

Tropon: Ciatyl, Truxal

F. Literaturverzeichnis

1. A r r é g u i

Eczémas au largactil

Bull. Soc. franç. Dermat. 62, 220-221 (1955)

2. A s k, O. und G r u b b, E.

Chlorpromazindermatitis bei Krankenpflegepersonal

Sv. Läkartidn. 1955, 396-399
Z. f. H. u. G. B91 1955 S. 382

3. B a h r s, G.

Megaphendermatitis

Hautarzt 7, 266-269 (1956)

4. B e r n s t e i n, C. und K l o t z

Allergenicity of Tranquilizing drugs

J. Amer. Med. Assoc. 163, 930-933 (1957)
Z. f. H. u. G. B99 1957/58

5. B r u s c h k a, W.

Veränderungen des weißen Blutbildes und der Calcium-Kaliumwerte bei Megaphen-behandelten Patienten.

Klin. Wschr. 1954, 805

6. B u r k h a r d t, W.

Largactilekzeme mit photoallergischer Komponente

Dermatologica (Basel) 113, 307-308 (1956)

7. C a h n, M. M. und L e v y, E. J.

Ultraviolet light factor in chlorpromazine dermatitis

Arch. of Dermat. 75, 38-40 /57
Z. f. H. u. G. B99 S. 152 1957/58

8. C a l n a n, C. D.

Studies in contact dermatitis. V. Photosensitivity from chlorpromazine. Sympositum.

Trans. St. John's Hosp. derm. Soc.
Z. f. H. u. G. B106 S. 47

9. C a l n a n, C. D.

Drug photosensitivity with chlorpromazine

Proc. 11 internat. Congr. Dermat. Stockholm 1957, 3, 485-489 /60
Z. f. H. u. G. B108 1960/61

10. C h a n i a l, G. et G u i l l a u m e, P.

Statistique de la consultation des dermatoses professionelles de la clinique dermatologue.

Bull. Soc. franç Dermat. 64, 329 (1959)

11. C h a n o n, J., D a v i e s, E. and H a i m, O.

Non-recurring athrombocytopenic purpura following chlorpromazine

Dermatologia (Basel) 114, 101-105, 1959

12. C h i l d e r s jr., R. T.

Non-thrombocytopenic purpura in Chlorpromazine therapy

Dis. Nerv. System 18, 307-308 (1957)
Z. f. H. u. G. 1958 B100, 123-124

13. C o h e n, M. and N a s h, J. B.

Psychiat. Res. Rep. Amer.
psychiat. Ass. 1, 11 (1955)
ref. bei Jung und Schwarz-Speck Nr. 28

14. C o s t i c, T. und
C o m a n e s c u, A.

Durch Phenothiazin hervorgerufene Kontaktdermatitis

Derm. Vener. (Bukarest) 7, 545-546 (1962)
Z. f. H. u. G. B115, 231, 1963/64

15. D a v i d, H.

Experimentelle Leberveränderungen nach kurzfristiger und chronischer Gabe von Chlorpromazin ("Megaphen" Bayer und "Propaphenin" VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben)

2. exper. Med. 128 471-481 (1957)
Z. f. H. u. G. 1957/58 B99, 20

16. D u g o i s, P.

Dermite purpurique par un nouveau medicament psychosomatique dérivé de la phenothiazine

Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 67/8
835-836 (1960)
Z. f. H. u. G. B110 1961

17. E p s t e i n, J. H. and
B r u n s t i n g, L. A.

Topical application of chlorpromazine. Its effect on the erythema response to ultraviolet light

J. invest. Dermat. 30, 91-92 (1958)
Z. f. H. u. G. 1958/59 B102, 15

18. E p s t e i n, S. and R o w e, R.

Photoallergy and photocross-sensivity to phenergan

J. Invest. Dermat. 29, 319-326 (1957)
Z. f. H. u. G. 1958 B101, 201

19. G a m b e s c i a, J. M., I m b r i g l i a G a l a m a g a, P. and W i n k e l m a n n jr., W.

Jaundice associated with the administration of chlorpromazine.

Gastroenterology 30, 735-751 (1956)
Z. f. H. u. G. 1965 B96, 307

20. G o o d a m n, D. and C a h n, M. M.

Contact dermatitis to phenothiazine drugs.

J. Invest. Dermat. 33, 27-29 1958
Z. f. H. u. G. B106 1960

21. H a a s e, H. J.

Neuroleptika in der ambulanten Praxis
DÄ 7/66, 415-421

22. H a y s, G. B., L y l e, C. B. and W h e e l e r jr., C. E.

Slate-gray color in patients receiving chlorpromazine.

Arch. Derm. (Chicago) 90, 471-476 (1964)
Z. f. H. u. G. 1965 B120, 162

23. H i o b, J. und H i p p i u s, H.

Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut durch Megaphen

Ärztl. Wschr. 1955, 501-504

24. H o l l i s t e r, L. E.

Allergic reactions to tranquilizing drugs

Am. Int. Med. 49, 17-29 (1958)
Z. f. H. u. G. 1958-59 B102, 190

25. I p p e n, H.

Berufsbedingte Hautveränderungen durch Phenothiazin-Derivate

Berufsdermatosen, 7, 12-21 (1959)

26. I p p e n, H. und
H o f f m a n n, N.

Doppelte Photoallergisierung gegen Chlorpromazin und Trifluprom azin.

Berufsdermatosen 14, 159-164 (1966)

27. J u n g, E. G.,
S c h w a r z - S p e c k, M
und K o r m a n y, G.

Beitrag zur Photoallergie auf Chlorphenothiazine

Schweiz. med. Wschr. 93, 249-250 (1963)

28. K r a j e w s k y, T.

Zur Kenntnis der Largactil-Nebenwirkungen an der Haut.

Zeit. f. H. u. G. 18, 44 (1955)

29. K u s c h i n s k y, G.
und L ü l l m a n n

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

30. L a b h a r d t, F.

Schweiz. Arch. Neurol73, 333 (1954)
ref. bei Hiob und Hippius Nr. 23

31. L e v a n, N. E.

Chlorpromazine dermatitis. Occupational and immunochemical aspects.

New England J. Med. 256 651-652 / 57
Z. f. H. u. G. B99 1957/58

32. L e w i s, G. M. and
S a w i c k y, H. H.

Contact dermatitis from chlorpromazine. Report of two cases.

J. Amer. Med. Assoc. 157, 909-910, 1955
Z. f. H. u. G. B93 1955-56

33. M a r g o l i s, L. H.,
B u t l e r, R. N. and F i s h e r, A.

Non-recurring chlorpromazine dermatitis.

Arch. of Dermat. 72, 72-73 (1955)
Z. f. H. u. G. B93 1955-56

34. M a t h a l o n e, M. B. R.

Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine.

Brit. J. Ophthal. 51, 86-93 (1967)
Z. f. H. u. G. 123, 1967-68

35. M i c h e l, J. P. et F a v e l, P.

Intolérance cutanée au largactil en ingestion (à propos de 4 observations)
Bull. Soc. franç. Dermat. 62, 84 (1955)

36. M u l l i u s, J. F., C o h e n, I. M.
and F a r r i n g t o n, E. S.

Cutaneous sensitivity reactions to Chlorpromazine.

J. Amer. Med. Assoc. 1962, 946-948 / 56
Z. f. H. u. G. B99 1957-58

37. P e l l e r a t, J. et R i v e s, H.

Fréquence des accidents cutanés induit par les neuroleptiques chez malades mentaux.

Bull. soc. franç. Derm. Syph. 67, 338 - 339 (1960)

38. P e l l e r a t, J., R i v e s, H. et B o u r g e o i s, L.

Sur l'évolution des dermites professionelles à la chlorpromazine.

Bull. Soc. franç. Dermat. 64, 417-418

39. P e l l e r a t, J., R i v e s, H. et M u r a t, M.

Dermites eczématiformes professionelles provoquées par la chlorpromazine (4560 RP)

Bull. Soc. franç. Derm. 1953, 317

40. P e l l e r a t, J. et T e i c h n e r, Y.

J. med. Lion 1953 Nr. 805
ref. bei Hiob und Hippius Nr. 23

41. S a l z m a n n, N. P., M o r a n, N. C. und B r o d i e, B. B.

Nature (London) 176, 1122 (1955)
ref. bei Jung und Schwarz-Speck Nr. 28

42. S b e r n a, P.

Dermatite da sensibilizazione per contatto alla cloropromazina (Nuova malattia professionale)

Rass. Dermatol. 9, 360-379 (1956)
Z. f. H. u. G. 1957/58 B99, 156

43. S c h w a n k, R. and
J i r á s e k, L.

Contact eczema, group hypersensibility and photosensitization after phenothiazine derivates.

Čsl. Derm. 36, 4-11 mit engl. Zusa.fass. 1961
Z. f. H. u. G. 1961 B110, 119

44. S c h w a r z, K. und K u l l, E.

Gruppenspezifische Ekzemreaktionen bei Largactil-Sensibilisierung

Praxis (Bern) 50, 311-314 (1961)
Z. f. H. u. G. 110, 1961

45. S e v i l l e, R. H.

Chlorpromazine dermatitis in nurses

Brit. J. Dermat. 68, 332-335 (1956)
Z. f. H. u. G. B97 1957

46. S i d i, E, H i n c k y, M.
et L o n g u e v i l l e, R.

Nouvelles causes de dermites chez les infirmières (P.A.S., largactil, rimiform)

Semaine Hôp. 1955, 1905-1907
Z. f. H. u. G. B93 1955-56

47. S u l z e r, H., S c h w a r z, K
und S c h w a r z, M.

Über Kreuzreaktionen bei experimenteller photoallergischer Chlorpromazin-Sensibilisierung

Dermatologica (Basel) 127, 108-120 1963

48. W u l f, K.

Experimentelle Untersuchungen zur photodynamischer Wirksamkeit einiger praktisch bedeutsamer Phenothiazinderivate.

Derm. Wschr. 135, 475 (1957)

49. C o d e r o, A. A., M o l i n a, E. B. und V i v o t, N. A.

Dermatitis durch Kontakt mit Chlorpromazin.

Hautarzt 11, 308-310 1960

Nachtrag

50. H i p p i u s, H.

Grundriß der psychiatrischen Pharmakotherapie

Pharmakotherapeutikum "Bayer"

51. P e l l e r a t, J.

Etude des réactions cutanées au cours de certaines allergies médicamenteuses (Chlorpromazine en particulier).

Semaine Hôp./Path. Biol./Arch.
Biol. méd. 1957, 81-92
Z. f. H. u. G. B98, 1957

52. H a a s e, H. J., D e i n z e r, C. und R h i n o w, E.

Klinische neuroleptische Prüfung des Neuroleptikums Propericiazin unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle.

DMW 19, 1580-1584 / 1968

53. H a a s e, H. J.

Möglichkeiten und Grenzen der Psychothermakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika.

Deutsche Medizinische Wschr. 88 (1963), 505

G. Lebenslauf

Als erste Tochter des verstorbenen Stadtoberinspektors Robert Kohlepp und seiner Ehefrau Emmi geborene Schröder wurde ich am 18.10.1942 in Remscheid-Lennep geboren.

Nach vier Grundschuljahren besuchte ich das Röntgengymnasium in Remscheid-Lennep.
Ostern 1962 bestand ich die Reifeprüfung und begann im Sommersemester 1962 das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
Dort bestand ich am 16. März 1965 die Ärztliche Vorprüfung mit gutem Erfolg.
Nach zwei klinischen Semestern an der Christian-Albrechts-Universität Kiel wechselte ich zur Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Dort beendete ich das Medizinstudium durch das Staatsexamen mit der Note gut am 13.12.1968.

Seit Januar 1969 bin ich mit dem Rechtsanwalt Dieter A. Ries verheiratet.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich am Städtischen Krankenhaus Hanau ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich von keiner anderen Seite eine Dissertationsarbeit zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Brigitte Ries-Kohlepp

Schnelldruck - Böhler, 87 Würzburg, Wirsbergstraße 10